Editorial

肺高血圧症の概要と ニース分類について

中西 宣文

〔日内会誌 107：191～194, 2018〕

Key words 肺高血圧, 肺動脈平均圧 (mPAP), ニース分類, 肺動脈性肺高血圧症 (PAH), 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)

1. 肺高血圧症の概要

肺循環は、体循環に比較しlow pressure-low resistanceであることを特徴とし、種々の機序により、肺動脈圧の上昇は強く抑制されている。過去の研究から、健常人の安静時における肺動脈平均圧 (mean pulmonary arterial pressure: mPAP) は20 mmHgを超えることはないことが知られており、肺高血圧症 (pulmonary hypertension: PH) はmPAP が25 mmHg以上と定義されている。本基準は、1975年の第1回目のPHに関するWHO (World Health Organization) 会議 (現在の肺高血圧症ワールド・シンポジウムの前身) で提唱され、現在も踏襲されて来ている。これまで、本症の患者数は多くはなく、特異的な症状が乏しいため、早期診断は困難であり、かつ、予後が極めて不良の治療困難な疾患として理解されてきた。しかし、現在では種々の治療法が開発され、一部の例では治療成績の著明な改善が得られてきている。そこで、PHに

対する理解と早期発見、専門医への速やかな紹介は一般内科医の重要な役割と言える。

2. 肺高血圧症のニース分類

PHには原因が特定できない例も多く存在する一方、種々の疾患に合併する例もあり、個々の症例に応じて対応法が異なる。そこで、1998年にフランスのエビアンで開催された第2回目の肺高血圧症ワールド・シンポジウムでは、病因・病態が類似する症例群を1つにまとめ、PHを5群に分類した「肺高血圧症臨床分類」が提案された¹⁾。そして、以後の肺高血圧症ワールド・シンポジウムでは、この分類法を基礎とし、その時々最新の知見を加味して改訂した分類法が作成されてきた。現在用いられているPH臨床分類は、2013年にニースで開催された第5回肺高血圧症ワールド・シンポジウムで提案された分類法 (ニース分類) であり、本稿では以下、このニース分類について概説する²⁾ (図)。

南大阪病院循環器内科

Pulmonary Hypertension - Diagnosis and Treatment - Editorial: Overview of pulmonary hypertension and Nice classification.

Norifumi Nakanishi: Department of Cardiology, Minami Osaka Hospital, Japan.

図 肺高血圧症臨床分類 (ニース分類)

PAH : pulmonary arterial hypertension, IPAH : idiopathic pulmonary arterial hypertension, HAPAH : heritable pulmonary arterial hypertension, PVOD : pulmonary veno-occlusive disease, PCH : pulmonary capillary hemangiomatosis, PPHN : persistent pulmonary hypertension of the newborn, CPFE : combined pulmonary fibrosis and emphysema, CTEPH : chronic thromboembolic pulmonary hypertension

1) 第1群：肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH)

PAHはmPAPが25 mmHg以上、かつ、肺動脈楔入圧 (pulmonary artery wedge pressure : PAWP) 15 mmHg以下と定義されたPHの総称である。PAHは病理学的には肺小動脈を中心に中膜肥厚/内膜増殖/叢状病変/微小血栓等の所見が存在することを特徴としている。ニース分類では、PAHはさらに特発性PAH (idiopathic PAH : IPAH)、遺伝性PAH (heritable PAH : HPAH)、薬剤・毒物誘発性PAH、及び従来は2次性PAHといわれていた、結合組織病、HIV (human immunodeficiency virus) 感染、門脈肺高血圧症、先

天性心疾患、住血吸虫症等に合併するPAHに亜分類されている³⁾。

(1) IPAH/HPAH

IPAHは他に関連する基礎疾患がない原因不明のPAHであり、HPAHは当初はIPAHと診断されるが、そのなかでBMPR2やACVRL1等の遺伝子変異が確認されるか、または明瞭な家族歴を持つPHである。IPAHとHPAHは臨床症状が酷似しているため、通常の臨床では両者を厳密に鑑別することは困難である。

(2) 結合組織病に伴うPAH

(connective tissue disease-PAH : CTD-PAH)

CTD-PAHは結合組織病を基礎として発症する、肺血行動態や組織所見がIPAH/HPAHに類似

するPHである。欧米では、CTD-PAHの大半が全身性強皮症（systemic sclerosis：SSc）を基礎疾患とするが、我が国における結合組織病のPAH合併頻度は、混合性結合組織病（mixed connective tissue disease：MCTD）や全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus：SLE）の比率が相対的に高い⁴⁾。近年、結合組織病に伴うPHでは、CTD-PAHに加え、肺線維症や肺血栓症、左室拡張不全等の後述する第2～4群のPHの要素が混在した例の存在が指摘され、診断が単純ではなくなっている。

(3) 門脈肺高血圧症

(portopulmonary hypertension：POPH)

POPHは、肝硬変等慢性肝疾患に合併するPHである。POPHの病理学的所見もIPAHと類似性が高いため、PAHに分類されている。肝移植対象例の5%程度にPHが存在することが報告されている。

(4) 先天性心疾患

(congenital heart disease-PAH：CHD-PAH)

Eisenmenger症候群を代表とする体循環-肺循環短絡を伴う先天性心疾患に合併するPH（CHD-PAH）もPAHを構成する主要な疾患の1つである。CHD-PAHでは体循環-肺循環短絡の存在により、肺血行動態が他のPAHより複雑である。このため、ニース分類では、さらにCHD-PAH内の細分類法が提案された。

(5) その他の第1群PAHに属する疾患

PAHに分類される疾患には、前述以外にHIV感染症によるPAH、住血吸虫症によるPAHが記載されている。我が国では、これらの例は特に症例数が少なく、PAHの鑑別診断時にその存在を認識しておく程度で良いと思われる。

(6) 肺静脈閉塞性疾患

(pulmonary veno-occlusive disease：PVOD)

および/または肺毛細血管腫症

(pulmonary capillary hemangiomatosis：PCH)

PVOD/PCHは、肺血管病変の主体が肺動脈ではなく肺静脈（PVOD）から肺毛細血管（PCH）

にかけて存在することを特徴とするPHである。臨床像はPAHとの重複が多いが、特異的PAH治療薬に対する反応性が異なることが知られている。PVOD/PCHは、以前は第1群PAHに内包されていたが、ニース分類では組織病変の特異性から第1'群としてPAHとは異なる群に分類された。

2) 第2群：左心性心疾患による肺高血圧症

PHとしては最も症例数が多い可能性のある疾患群である。左房圧/肺静脈圧の上昇が本群のPHの原因で、診断には肺高血圧に加え、左房圧/肺静脈圧の上昇を反映するPAWPが15 mmHg以上であることが必要となる⁵⁾。本症例中には、PAWPの上昇度のみでは説明できない、mPAPが高度に上昇する例の存在が知られ、これらにはPAH類似の血管病変の合併が想定されている。

3) 第3群：肺疾患および/または低酸素血症による肺高血圧症

肺疾患に合併するPHである。ニース分類では、対象が肺疾患を持つと診断する条件としては、努力性肺活量（FVC）が予測値の70%未満、1秒量（FEV₁）が予測値の60%未満、HRCT（high-resolution computed tomography）での気道・肺実質病変の存在等を挙げている⁶⁾。第3群例でも原疾患の呼吸機能重症度から想定される程度以上の高度mPAP上昇例が存在し、PAH様病態の合併が考えられてきている。

4) 第4群：慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension：CTEPH)

CTEPHは、肺動脈内の器質化血栓が原因であるPH例である⁷⁾。急性肺血栓塞栓症からの移行が想定されているが、証明はされていない。肺高血圧の存在に加えて、肺換気シンチグラフィは正常・肺血流シンチグラフィで多発楔状の血流欠損が存在すれば、少数の例外を除いて本症と診断されるが、確定診断には肺動脈造影検査

または造影CTが必要となる。

5) 第5群：詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症

血液疾患（慢性溶血性貧血等）、全身性疾患（サルコイドーシス等）、代謝疾患（甲状腺疾患等）、その他の疾患に併発するいずれも極めて稀なPHである。

おわりに

以上、簡単にニース分類の概略について解説した。本分類はあくまで2013年時点でのPHに

関する知見を総合したものであり、PAH原因遺伝子の発見のように、今後新たな知見が集積すれば、それに伴い、分類法にさらなる変更が加えられる可能性がある。2018年2月には第6回肺高血圧症ワールドシンポジウムがニースで開催予定であり、今後、2013年のニース肺高血圧症臨床分類は新ニース分類にupdateされる可能性がある。

著者のCOI (Conflicts of Interest) 開示：中西宣文；寄附講座（アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン）

文献

- 1) Rich S, ed : Primary pulmonary hypertension. Executive summary from the World Symposium. Primary pulmonary hypertension 1998, World Health Organization, 1998.
- 2) Galiè N, et al : 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension : The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) : Endorsed by : Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 37 : 67–119, 2016.
- 3) Simonneau G, et al : Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 62 : D34–41, 2013.
- 4) Shirai Y, et al : Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension : a single-centre cohort. Rheumatology 51 : 1846–1854, 2012.
- 5) Vachiéry JL, et al : Pulmonary hypertension due to left heart diseases. J Am Coll Cardiol 62 : D100–108, 2013.
- 6) Seeger W, et al : Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. J Am Coll Cardiol 62 : D109–116, 2013.
- 7) Kim NH, et al : Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 62 : D92–99, 2013.